

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-20397

(P2004-20397A)

(43) 公開日 平成16年1月22日(2004.1.22)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

G01N 23/20

F1

G01N 23/20

テーマコード (参考)

2G001

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2002-176435 (P2002-176435)	(71) 出願人	000250339
(22) 出願日	平成14年6月17日 (2002. 6. 17)		理学電機株式会社
			東京都昭島市松原町 3 丁目 9 番 1 2 号
		(71) 出願人	000006792
			理化学研究所
			埼玉県和光市広沢 2 番 1 号
		(74) 代理人	100101867
			弁理士 山本 寿武
		(72) 発明者	山野 昭人
			東京都昭島市松原町 3 丁目 9 番 1 2 号 理
			学電機株式会社内
		(72) 発明者	宮野 雅司
			兵庫県佐用郡三日月町光部 1 - 1 - 1 理
			化学研究所 播磨研究所内

最終頁に続く

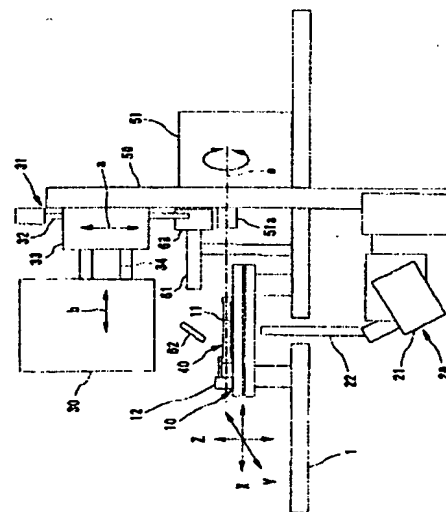
(54) 【発明の名称】 結晶評価装置

## (57) 【要約】

【課題】多くの結晶試料に対するX線回折測定を迅速に処理できるようにするとともに、高い信頼性をもった結晶構造の解析・評価を実現する。

【解決手段】結晶試料が収容されたX線透過性を有する試料ホルダ40をほぼ水平配置可能な試料ステージ10と、この試料ステージ10上に配置された試料ホルダ40内の結晶試料に対し、上方又は下方からX線を照射するX線照射ユニット20と、結晶試料からの回折X線を検出するX線検出器30とを備える。X線照射ユニット20及びX線検出器30は、ともに回転アーム50に固定する。そして、回転アーム50を回転駆動機構51によりほぼ水平な軸中心に任意の角度回転可能とする。

【選択図】 図1



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

結晶試料が収容された X 線透過性を有する試料ホルダをほぼ水平配置可能であってかつ X 線が透過する試料配置部を形成する試料ステージと、  
この試料配置部に配置された試料ホルダ内の結晶試料に対し、上方又は下方から X 線を照射する X 線照射手段と、  
前記試料ホルダを介して前記 X 線照射手段と対向配置され、前記試料ホルダを透過してきた前記結晶試料からの回折 X 線を検出する X 線検出手段と、を含み、  
さらに、前記 X 線照射手段及び X 線検出手段がともに回転アームに固定され、かつ回転アームをほぼ水平な軸中心に任意の角度回転させる回転駆動機構を備えたことを特徴とする結晶評価装置。 10

**【請求項 2】**

前記試料ホルダは、タンパク質結晶を生成するための複数の凹部が形成された結晶化プレートであることを特徴とする請求項 1 に記載の結晶評価装置。

**【請求項 3】**

前記試料ステージは、前記試料ホルダを水平面上の直角 2 方向に移動調整可能な X-Y テーブルで構成されていることを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の結晶評価装置。

**【請求項 4】**

前記試料ステージは、さらに前記試料ホルダを上下方向に移動調整可能であることを特徴とする請求項 3 に記載の結晶評価装置。 20

**【請求項 5】**

前記 X 線検出手段は、前記結晶試料からの回折 X 線を平面上で検出する二次元 X 線検出器であることを特徴とする請求項 1 乃至 4 のいずれか一項に記載の結晶評価装置。

**【請求項 6】**

前記試料配置部に配置された試料ホルダに対し前記 X 線検出手段を接近又は離間させる検出位置調整機構を備えたことを特徴とする請求項 5 に記載の結晶評価装置。

**【請求項 7】**

前記検出位置調整機構は、さらに前記試料配置部に配置された試料ホルダと平行に前記 X 線検出手段を移動調整可能であることを特徴とする請求項 6 に記載の結晶評価装置。 30

**【請求項 8】**

前記 X 線照射手段は、X 線を発生させる X 線源と、この X 線源から取り出された X 線を単色化して前記試料配置部内の結晶試料に導く X 線光学系を含むことを特徴とする請求項 1 乃至 7 のいずれか一項に記載の結晶評価装置。

**【請求項 9】**

前記試料ホルダ内における結晶試料の位置を検出するとともに該結晶試料を撮像する画像形成手段を備えたことを特徴とする請求項 1 乃至 8 のいずれか一項に記載の結晶評価装置。

**【発明の詳細な説明】****【0001】****【発明の属する技術分野】**

この発明は、結晶試料を X 線の回折現象を利用して測定・評価するための結晶評価装置に関し、特にタンパク質の結晶評価に好適な結晶評価装置に関する。 40

**【0002】****【従来の技術】**

DNA の二重らせん構造が発見されて以来、ゲノム計画の展開と相まって、タンパク質の構造解析が世界的に注目を集めている。タンパク質の構造解析には、NMR（核磁気共鳴装置）を用いた手法、電子顕微鏡を用いた手法、X 線の回折現象を利用した手法等が開発されており、特に、X 線の回折現象を利用した X 線結晶構造解析は、イメージングプレート等の二次元 X 線検出器や二次元データからの解析ソフトウェア等の開発に伴い飛躍的な進展をみせている。 50

## 【0003】

従来、X線の回折現象を利用したタンパク質の結晶構造解析は、まず溶液中でタンパク質を結晶化させて得られたタンパク質の結晶粒をキャピラリーと称するガラス製の細管に注入し、この状態でX線回折装置に装填して行われていた。

## 【0004】

## 【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、タンパク質の結晶粒のキャピラリーへの封入は、パストールピペット等を用いて手作業で行われるため煩雑で時間がかかる。しかも、従来は一回の測定が終了する都度、X線回折装置へキャピラリーの装填作業を行う必要があったので、多くの試料を迅速に測定・評価するには適さなかった。

例えば、人体を構成するタンパク質は5万～10万種類にも及ぶとされており、それら多くのタンパク質の構造を短期間で解明することが、近年の構造生物学における緊急の課題となっている。

## 【0005】

本発明は、このような事情に鑑みてなされたもので、多くの結晶試料に対するX線回折測定を迅速に処理できるようにするとともに、高い信頼性をもった結晶構造の解析・評価を実現することのできる結晶評価装置の提供を目的とする。

## 【0006】

## 【課題を解決するための手段】

上記目的を達成するために、本発明の結晶評価装置は、結晶試料が収容されたX線透過性を有する試料ホルダをほぼ水平配置可能であってかつX線が透過する試料配置部を形成する試料ステージと、

この試料配置部に配置された試料ホルダ内の結晶試料に対し、上方又は下方からX線を照射するX線照射手段と、

試料ホルダを介してX線照射手段と対向配置され、試料ホルダを透過してきた結晶試料からの回折X線を検出するX線検出手段と、を含み、

さらに、X線照射手段及びX線検出手段がともに回転アームに固定され、かつ回転アームをほぼ水平な軸中心に任意の角度回転させる回転駆動機構を備えたことを特徴とする（請求項1）。

## 【0007】

上記構成の本発明装置によれば、例えば、タンパク質結晶を生成するための複数の凹部が形成された結晶化プレートを試料ホルダとして利用し（請求項2）、そのまま試料ステージへ配置してX線回折測定を実行することが可能となる。結晶化プレートは、本来、タンパク質を結晶化させるために用いられる器具であるが、これをそのまま試料ホルダとして利用することで、生成された結晶粒をいちいちキャピラリーへ移し替える手間を省き、測定作業の迅速化を図ることができる。

## 【0008】

また、本発明装置は、X線照射手段及びX線検出手段を回転アームに固定して回転駆動機構により任意の角度回転させる機能を有するので、試料ホルダを回転させることなく、結晶試料に対する回折X線の積分強度を求めることができる。回折X線の積分強度は、測定対象となる結晶を回転させ、結晶に対して様々な角度からX線を照射して回折X線の強度を検出し、それらの強度データを積分して求められる。従来は、結晶試料を封入したキャピラリーを回転させることで、回折X線の積分強度が求められていた。

## 【0009】

タンパク質の構造を解析するには、結晶で回折してきたX線の積分強度を求める必要がある。すなわち、回折を生じる可能性のある結晶からの反射X線は、逆格子空間（回折空間）において球状に分布している。したがって、結晶に対し固定された位置で検出される回折X線のピーク強度（回折斑点）は、この球状に分布する反射X線の一断面のみを観察して得られたものであり、結晶の構造解析（すなわち、分子構造の決定）に必要なピーク強度のわずかな数百分の一乃至数千分の一に過ぎない。

## 【0010】

ところが、結晶化プレートを試料ホルダとして利用した場合、結晶化プレートの溝には溶液が充填されており、結晶はこの溶液中に浮遊した状態で存在する。したがって、結晶化プレートを回転させると溶液が零れ出たり、溶液中の結晶が移動したりするため、これを回転させることはできない。

本発明装置によれば、試料ホルダに対しX線照射手段及びX線検出手段を回転させる構成としたので、球状に分布する結晶からの反射X線に対して複数の断面からピーク強度（回折斑点）を検出して、その積分強度を求めることができる。その結果、検出された回折X線の積分強度に基づいて、高い信頼性をもった結晶構造の解析・評価を実現することができる。

10

## 【0011】

また、試料ステージは、試料ホルダを水平面上の直角2方向に移動調整可能なX-Yテーブルで構成することができる（請求項3）。このように構成すれば、試料ホルダに収容された複数の結晶試料を、X-Yテーブルによる移動をもって自動的にX線の測定ライン上に順次位置決めすることができ、いっそう作業性が向上する。

## 【0012】

試料ステージは、さらに試料ホルダを上下方向に移動調整可能な構成とすることもできる（請求項4）。試料ホルダに収容された結晶試料は、X線照射手段及びX線検出手段の回転軸上に位置決めすることが好ましい。上記構成とすれば、このような回転軸に対する結晶試料の位置決めを、上記水平面上の直角2方向と上下方向の移動調整をもって実現することが可能となる。

20

## 【0013】

また、X線検出手段は、結晶試料からの回折X線を平面上で検出する二次元X線検出器で構成することが好ましい（請求項5）。二次元X線検出器は、結晶試料から放射状に反射してくる回折X線をまとめて検出することができるので、測定時間を飛躍的に短縮することができる。二次元X線検出器によれば、結晶試料から放射状に反射してくる回折X線のピーク強度が回折斑点として検出される。なお、二次元X線検出器としては、イメージングプレートやCCD（Charge Coupled Device）が広く知られているが、これらに限定されるものではない。

## 【0014】

また、本発明装置は、試料配置部に配置された試料ホルダに対しX線検出手段を接近又は離間させる検出位置調整機構を備えた構成としてもよい（請求項6）。この検出位置調整機構は、特に、二次元X線検出器を用いた場合に有効である。一般に、結晶試料に二次元X線検出器を近づけるほど、結晶試料から放射状に反射してくるX線の回折斑点を広い角度範囲で検出することができる。しかし、結晶試料の格子密度が高い場合、結晶試料に二次元X線検出器を近づけると、結晶試料から放射状に反射してくるX線の回折斑点が重なり合って検出されてしまうおそれがある。そこで、検出位置調整機構をもって結晶試料とX線検出手段との間の距離を適宜調整することで、好適な検出データを得ることが可能となる。

30

## 【0015】

検出位置調整機構は、さらに試料配置部に配置された試料ホルダと平行にX線検出手段を移動調整可能な構成とすることもできる（請求項7）。これにより、結晶試料から放射状に反射してくる回折X線の検出範囲を任意に変更することが可能となる。

40

## 【0016】

なお、X線照射手段は、X線を発生させるX線源と、このX線源から取り出されたX線を単色化して試料配置部内の結晶試料に導くX線光学系を含む構成とすることができ（請求項8）、さらに、試料ホルダ内における結晶試料の位置を検出するとともに該結晶試料を撮像する画像形成手段を備えた構成とすることもできる（請求項9）。

## 【0017】

【発明の実施の形態】

50

以下、この発明の実施の形態について図面を参照して詳細に説明する。

図1は本実施形態に係る結晶評価装置の構成図、図2は試料ホルダの一例を示す図、図3は本実施形態に係る結晶評価装置による測定原理を模式的に示す図である。

【0018】

図1に示すように、本実施形態の結晶評価装置は、試料ステージ10と、X線照射ユニット20（X線照射手段）と、X線検出器30（X線検出手段）とを備えている。

試料ステージ10は、装置本体1に設置されている。この試料ステージ10は、水平面上の直角2方向（図示X、Y方向）と、垂直方向（図示Z方向）に移動可能なX-Y-Zテーブルで構成しており、その上面には試料ホルダ40を水平配置するための試料配置部11が形成されている。試料配置部11の床面には、図示しないが、後述するように下方から照射されるX線を透過するための開口が形成されている。さらに、試料ステージ10には、試料配置部11に試料ホルダ40を固定するためのホルダ固定機構12が設置されている。ホルダ固定機構12は、例えば、アクチュエータの駆動によって出沒する固定ピンにより、試料ホルダ40を押圧固定する構成となっている。

【0019】

試料ホルダ40には、公知の結晶化プレートを利用することができる。結晶化プレートは、ポリイミド等のX線透過性を有する材料で形成されている。結晶化プレートを利用した試料ホルダ40には、図2（a）に示すように、多数の凹部41が形成されており、この凹部41内でタンパク質の結晶を生成することができる。結晶化プレートを用いたタンパク質の結晶生成方法は、蒸気拡散法をはじめとして種々の方法が知れている。図2（b）は、蒸気拡散法によりタンパク質の結晶粒（結晶試料S）が生成された状態を模式的に示す図であり、カバープレート42の下面においた溶液Lの滴中にタンパク質の結晶粒（結晶試料S）が生成されている。

試料ホルダ40に形成された多数の凹部41には、それぞれ生成条件を違えたり、異なる種類のタンパク質の結晶を別個に生成することができる。

【0020】

本実施形態の結晶評価装置では、結晶化プレートで構成された試料ホルダ40をそのまま試料ステージ10に配置することで、試料ホルダ40の各凹部41に生成された複数の結晶試料Sを、連続的に測定・評価することが可能となる。勿論、結晶試料Sをキャピラリーへ移し替える作業も必要なく、作業性が格段に向上する。

【0021】

X線照射ユニット20は、X線源21とX線光学系22を含んでいる。X線源21には、電子銃とターゲットを内蔵したラボ用のX線発生器が用いられる。この種のX線発生器は、放射光を発生させる大規模X線発生設備と異なり、寸法および重量が格段に小さい。そのため、後述するように回転アームに搭載して回転駆動することが可能である。

【0022】

X線光学系22は、X線源21から取り出されたX線のうち、特定波長のX線のみを選別したり（単色化）、試料ステージ10上の試料配置部11へX線を収束する等の機能を有し、コンフォーカルミラーやコリメータ等の光学機器の組合せをもって構成されている。

【0023】

X線検出器30には、二次元X線検出器が用いられる。特に、本実施形態では、X線検出器30としてCCDを用いており、平面上に検出される回折X線の強度を電気信号に変換して、図示しないデータ処理用コンピュータへ出力するように構成されている。

【0024】

上述したX線照射ユニット20及びX線検出器30は、回転アーム50にそれぞれ搭載されている。なお、回転アーム50の形状は任意であり、例えば、板状であっても棒状であってもよい。この回転アーム50の一端部にX線照射ユニット20が搭載され、他端部にX線検出器30が対向するように搭載されている。

【0025】

回転アーム50の中心部は、回転駆動機構51の回転軸51aに装着されており、回転駆

動機構 5 1 により回転軸中心に任意の角度回転可能となっている。回転駆動機構 5 1 の回転軸 5 1 a の中心線 O は、ほぼ水平に配置してあり、X 線照射ユニット 2 0 から放射される X 線の光軸は、この回転軸 5 1 a の中心線 O と交わるように調整されている。この回転駆動機構 5 1 は、例えば、ステッピングモータ等の高精度に回転角度を制御可能な駆動モータとその回転を回転軸に伝達する歯車機構で構成されており、駆動モータは、図示しない制御コンピュータによって、回転角度が制御されている。回転角度は、正逆両方向へ 4 5 ° 程度の範囲で任意に制御できるようにすることが好ましい。

#### 【0026】

本実施形態では、回転アーム 5 0 に搭載された X 線照射ユニット 2 0 を試料ステージ 1 0 の下方に配置するとともに、X 線検出器 3 0 を試料ステージ 1 0 の上方に配置してあり、試料ステージ 1 0 上の試料ホルダ 4 0 に生成された結晶試料 S に対して下方から X 線を照射し、試料結晶試料 S で反射してきた回折 X 線を、試料ホルダ 4 0 の上方で X 線検出器 3 0 により検出する構成となっている。なお、X 線照射ユニット 2 0 と X 線検出器 3 0 の配置を上下逆転して、X 線照射ユニット 2 0 を試料ステージ 1 0 の上方に配置するとともに、X 線検出器 3 0 をその下方に配置することもできる。

#### 【0027】

ここで、X 線検出器 3 0 には、検出位置調整機構 3 1 が付設されている。X 線検出器 3 0 を回転半径方向（図示 a 方向）に移動させるとともに、試料ステージ 1 0 と平行な一方向（図示 b 方向）に移動させる機構である。図 1 に示す構成例では、検出位置調整機構 3 1 を、回転アーム 5 0 に設置された第 1 の案内レール 3 2 と、この第 1 の案内レール 3 2 に沿って移動可能な第 1 の移動台 3 3 と、この移動台 3 3 から図示 b 方向に延出する第 2 の案内レール 3 4 と、この第 2 の案内レール 3 4 に沿って移動可能な第 2 の移動台（図示せず）と、これら各移動台を駆動する駆動モータ（図示せず）とで構成してあり、第 2 の移動台に X 線検出器 3 0 が固定されている。

#### 【0028】

また、本実施形態の結晶評価装置は、試料ホルダ 4 0 内にある結晶試料 S の位置を確認するための撮像カメラ（画像形成手段）を備えている。この撮像カメラは、試料ステージ 1 0 と同じく装置本体 1 に設置されており、試料ホルダ 4 0 内の結晶試料 S を離間した位置から拡大してとらえるための望遠鏡 6 1 と、試料ホルダ 4 0 内の結晶試料 S の像を望遠鏡 6 1 へ向けて反射される反射ミラー 6 2 と、望遠鏡 6 1 で拡大された結晶試料 S の画像を撮影する CCD 6 3 とを含んでいる。

これら反射ミラー 6 2、望遠鏡 6 1、CCD 6 3 を含む構成の撮像カメラは、試料ステージ 1 0 上の試料ホルダ 4 0 に対して接近又は離間できるように装置本体 1 へ移動可能に設置されており、X 線測定に際しては試料ホルダ 4 0 から離間した位置に退避させておく。CCD 6 3 により撮像した結晶試料 S の画像は、図示しない制御コンピュータにより画像処理されて、ディスプレイに表示される。そして、CCD 6 3 の撮像位置から制御コンピュータが結晶試料 S の位置を認識して、上記検出位置調整機構 3 1 や回転駆動機構 5 1 を制御することが可能となる。

#### 【0029】

上述した構成の結晶評価装置は、次の動作をもって結晶試料 S を測定することができる。まず、試料ステージ 1 0 に試料ホルダ 4 0 を配置する。この配置動作は、搬送ロボットを併設して、自動的に行うことも可能である。次いで、X 線照射ユニット 2 0 から放射される X 線の光軸に対し、試料ホルダ 4 0 内に生成されている任意の結晶試料 S を位置決めする。この位置決めは、試料ステージ 1 0 を X、Y 方向に移動調整して行われる。

#### 【0030】

試料ステージ 1 0 に配置された試料ホルダ 4 0 内における結晶試料 S の位置が、前工程であらかじめ検出されていれば、当該検出結果に基づいて制御コンピュータが試料ステージ 1 0 を X、Y 方向に移動調整して自動的に結晶試料 S の位置決めが実行される。一方、結晶試料 S の位置があらかじめ検出されていない場合や、搬送中の振動等により試料ホルダ 4 0 内で結晶試料 S の位置が移動した場合にあっては、撮像カメラにより結晶試料 S の位

置を確認して位置決めすることができる。

【0031】

また、後述するようにX線照射ユニット20を回転させてもそこから放射されるX線の光軸上に測定対象となる結晶試料Sをおくために、結晶試料Sは回転軸51aの中心線O上に位置決めされている必要がある。この位置決めは、試料ステージ10のZ方向の移動調整により実行される。

【0032】

また、必要に応じて結晶試料SとX線検出器30との間の距離を調整する。既述したように、結晶試料SにX線検出器30を近づけるほど、結晶試料Sから放射状に反射してくるX線の回折斑点を広い角度範囲で検出することができる。しかし、結晶試料Sの逆格子密度が高い場合、結晶試料SにX線検出器30を近づけると、結晶試料Sから放射状に反射してくるX線の回折斑点が重なり合っ

10

て検出されてしまうおそれがある。そこで、検出位置調整機構31をもってX線検出器30を図1のa方向に移動調整することで、結晶試料SとX線検出器30との間の距離を適宜調整し好適な検出データを得ることが可能となる。

【0033】

さらに、検出位置調整機構31をもってX線検出器30を図1のb方向に移動調整することで、結晶試料Sから放射状に反射してくる回折X線の検出範囲を変更することもできる。

【0034】

結晶試料SやX線検出器30を位置決めした後、X線照射ユニット20からX線を放射してX線回折測定を実行する。図3に示すように、X線照射ユニット20から放射されたX線は、試料ホルダ40内の結晶試料Sに下方から入射する。このとき、試料ステージ10には開口10aが形成されており、さらに試料ホルダ40はX線透過性を有する材料で形成されているので、X線はこれらを透過して結晶試料Sに照射される。そして、結晶試料Sからは放射状に回折X線が反射して、この回折X線がX線検出器30で検出される。図示しないデータ処理用コンピュータは、検出された回折X線の強度データに基づき結晶評価や結晶構造解析を実行する。

20

【0035】

また、結晶試料Sに対して様々な角度からX線を照射して回折X線の強度を検出する場合には、回転駆動機構51により回転アーム50を回転駆動して、結晶試料Sの格子面に対するX線照射ユニット20及びX線検出器30の角度を調整し、上記X線回折測定を繰り返す。この操作をもって、試料ホルダ40を回転させることなく、結晶試料Sに対する回折X線の積分強度を求めることができ、さらに、積分強度に基づき高い信頼性をもった結晶構造解析を実現することができる。

30

【0036】

なお、本発明は上述した実施形態に限定されるものではない。例えば、試料ホルダは、X線透過性を有すれば結晶化プレート以外であってもよい。また、本発明の結晶評価装置は、低分結晶の評価等、タンパク質の結晶評価以外にも適用することができる。

【0037】

【発明の効果】

以上説明したように、本発明の結晶評価装置によれば、多くの結晶試料に対するX線回折測定を迅速に処理できるようにするとともに、高い信頼性をもった結晶構造の解析・評価を実現することが可能となる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の実施形態に係る結晶評価装置の構成図である。

【図2】 試料ホルダの構成例を示す図である。

【図3】 本発明の実施形態に係る結晶評価装置による測定原理を模式的に示す図である。

【符号の説明】

1：装置本体

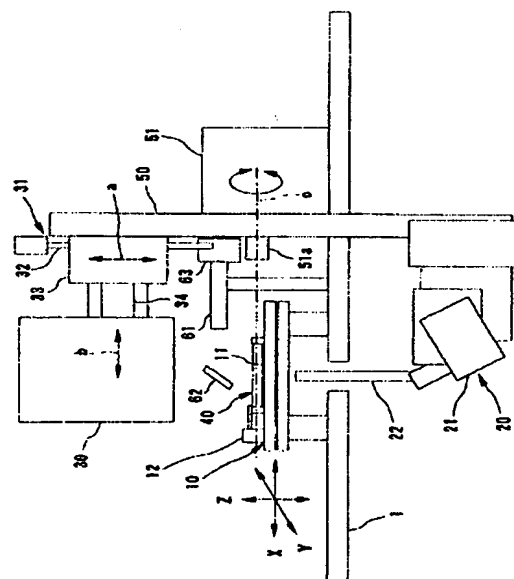
40

50

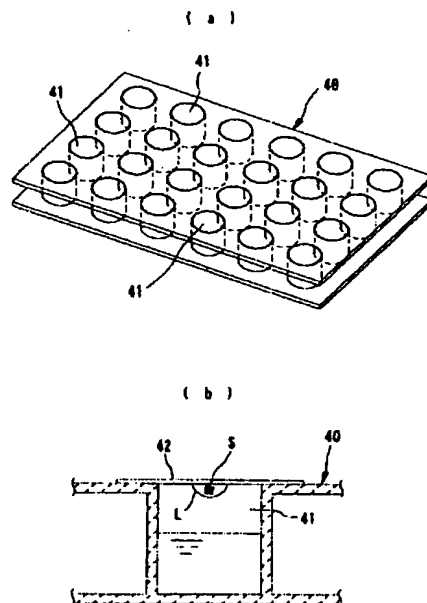
- 10 : 試料ステージ
- 11 : 試料配置部
- 12 : ホルダ固定機構
- 20 : X線照射ユニット
- 21 : X線源
- 22 : X線光学系
- 30 : X線検出器
- 31 : 検出位置調整機構
- 40 : 試料ホルダ
- 41 : 凹部
- 42 : カバープレート
- 50 : 回転アーム
- 51 : 回転駆動機構
- 51a : 回転軸
- 61 : 望遠鏡
- 62 : 反射ミラー
- 63 : CCD

10

【図1】

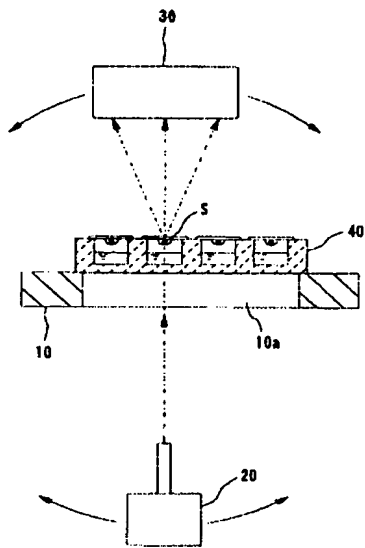


【図2】





【図 3】



---

フロントページの続き

(72)発明者 濱田 賢作

兵庫県佐用郡三日月町光都 1-1-1 理化学研究所 播磨研究所内

Fターム(参考) 2G001 AA01 BA18 CA01 DA02 DA09 EA09 HA09 JA06 KA08 LA01

MA02 NA19 PA06 PA11 PA14 QA02 QA10

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**